

# NUDT15 R139C多型と日本人炎症性腸疾患におけるチオプリン関連早期完全脱毛と白血球減少に関する検討

著者	内藤 健夫
号	86
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3647号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00123328">http://hdl.handle.net/10097/00123328</a>

氏名	ないとう たけお 内藤 健夫
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成29年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	NUDT15 R139C 多型と日本人炎症性腸疾患におけるチオプリン ン関連早期完全脱毛と白血球減少に関する検討
論文審査委員	主査 教授 下瀬川 徹 教授 谷内 一彦 教授 福島 浩平

## 論文内容要旨

【背景】アザチオプリン(azathioprine: AZA)や6-メルカトプリン(6-mercaptopurine: 6-MP)などのチオプリン製剤は炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)に対する治療薬として広く用いられている。チオプリンによる副作用の中で、最も頻度が高く、重篤化する可能性があるものとして白血球減少がある。また、脱毛も命にかかわることはないものの、美容上大きな問題となり、チオプリンを中止せざるを得ない原因の一つとなる。近年、韓国人においてNUDT15 R139C多型とチオプリン関連白血球減少との相関が報告されたが、日本人においてその相関は確認されておらず、脱毛との関連も不明である。

【目的】日本人IBDにおいてR139Cが脱毛や白血球減少と相関するか検討する。

【方法】当院通院中の日本人IBD患者のうち、チオプリン治療歴があり遺伝子研究に同意した135例を対象とした。R139CのタイピングはTaqMan法を用い、白血球減少( $WBC < 3000/mm^3$ )と脱毛の有無は診療録から調査した。脱毛は他覚的に確認できる完全な脱毛で回復に時間がかかるものとし、自覚症状のみで他覚的に進行しないものは除外した。白血球減少と相関するSNPをゲノムワイドで再確認するためにゲノムワイドでのジェノタイピングを行った。ジェノタイピングには日本人の遺伝子解析に最適化されたJaponica array®を用いた。Quality controlとしてposterior probability scoreが90%未満、Minor Allele Frequency (MAF)が5%未満のSNPは除外した。最終的に、124症例について、4755562 SNPsを解析した。

【結果】完全脱毛は5例が発症し、全例がNUDT15 R139C リスクホモ群(T/T)であった。T/T群以外には脱毛は認めなかった( $P=3.82E-16$ 、オッズ比=212)。白血球減少は34例(25.2%)が発症し、早期(8週以内)白血球減少とR139C リスクアリル(T)は強い相関を認めたが( $p=1.92E-16$ 、オッズ比=28.4)、遅発性の白血球減少とR139Cとの相関は認めなかった。T/T群では全例で高度の早期白血球減少( $WBC < 2000/mm^3$ )を発症していた。ヘテロ群(C/T)はノンリスクホモ群(C/C)と比較して、チオプリン開始後、早期にチオプリンの中止や、減量、6-MPへの変更を必要としていたが( $p=1.94E-4$ )、変更後はC/T群とC/C群の間で治療継続率に差を認めなかった。ゲノムワイドのデータが取得できた124例のうち、早期白血球減少を認めた症例は8例であった。有意( $P < 5E-8$ )な相関を認めたSNPはなかったが、候補SNP( $P < 5E-6$ )は55 SNPs 認めた。最も強い相関を認めたのは、NUDT15 R139C(rs116855232)であり、55のSNPのうち、54 SNPsはこの周囲に存在し

(書式12)

強い連鎖不平衡にあった。

【結論】NUDT15 遺伝子 R139C 多型は日本人においてチオプリン関連の完全脱毛と強い相関を認めた。T/T 群はほぼ確実に完全脱毛と高度白血球減少を投与後早期に発症するため、チオプリン投与は避けるべきである。また C/T 群は低用量の 6-MP での治療開始が望ましいと考えられた。ゲノムワイド解析でも白血球減少と最も相関が強い SNP は R139C 多型であった。以上から、R139C 多型検査はチオプリン治療のコンパニオン診断として有用と考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 ..... NUDT15 R139C 多型と日本人炎症性腸疾患におけるチオプリン関連早期完全脱毛と白血球減少に関する検討.....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... 消化器病態学分野.....

学籍番号 ..... B3MD5085 ..... 氏名 ..... 内藤健夫.....

【背景】アザチオプリンや 6-メルカトプリンなどのチオプリン製剤は炎症性腸疾患に対する治療のため広く用いられている。チオプリンによる副作用の中で、頻度が高く、重篤化する可能性があるものに、白血球減少がある。また、脱毛も美容上大きな問題となり、チオプリンを中止せざるを得ない原因となる。近年、韓国人において NUDT15 R139C 多型とチオプリン関連白血球減少との相関が報告されたが、日本人においてその相関は確認されておらず、脱毛との関連も不明である。

【目的】日本人 IBD において R139C が脱毛や白血球減少と相関するか検討する。

【方法】当院通院中の日本人 IBD 患者のうち、チオプリン治療歴がある 135 例を対象とした。R139C のタイピングは TaqMan 法を用い、白血球減少( $WBC < 3000/mm^3$ )と脱毛の有無は診療録から調査した。脱毛は他覚的に確認できる完全な脱毛で回復に時間がかかるものとした。白血球減少と相関する SNP をゲノムワイドで再確認するためにゲノムワイドでのジェノタイピングを行った。ジェノタイピングには日本人の遺伝子解析に最適化された Japonica array ⑥を用いた。Quality control を行い、最終的に、124 症例について、4755562 SNPs を解析した。

【結果】完全脱毛は 5 例が発症し、全例が NUDT15 R139C リスクホモ群(T/T)であった。T/T 群以外には脱毛は認めなかった( $P=3.82E-16$ 、オッズ比=212)。白血球減少は 34 例(25.2%)が発症し、早期(8 週以内)白血球減少と R139C リスクアリル(T)は強い相関を認めたが( $p=1.92E-16$ 、オッズ比=28.4)、遅発性の白血球減少と R139C との相関は認めなかった。T/T 群では全例で高度の早期白血球減少を発症していた。ヘテロ群(C/T)はノンリスクホモ群(C/C)と比較して、チオプリン開始後、早期にチオプリンの中止や、減量、6-MP への変更を必要としていたが( $p=1.94E-4$ )、変更後は C/T 群と C/C 群の間で治療継続率に差を認めなかった。ゲノムワイドのデータが取得できた 124 例のうち、早期白血球減少を認めた症例は 8 例であった。最も強い相関を認めたのは、NUDT15 R139C であった。

【結論】NUDT15 R139C 多型は日本人においてチオプリン関連の完全脱毛と強い相関を認めた。T/T 群は確実に完全脱毛と高度白血球減少を投与後早期に発症するため、チオプリン投与は避けるべきである。また C/T 群は低用量の 6-MP での治療開始が望ましいと考えられた。

チオプリン治療の臨床例におけるゲノム薬理学に関して、新しい知見を与える優れた研究として学位に値する。審査の結果、本論文が十分学位に値することが確認された。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。